

PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM Internationales Büro INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6:

A61K 9/70

L

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/49852

A1

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:

7. Oktober 1999 (07.10.99)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP99/01795

(22) Internationales Anmeldedatum:

18. März 1999 (18.03.99)

(30) Prioritätsdaten:

198 14 084.3

30. März 1998 (30.03.98)

DE Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

(81) Bestimmungsstaaten: AU, BR, CA, CN, CZ, HU, ID, IL, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, SG, SI, SK, TR, US, ZA,

FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI,

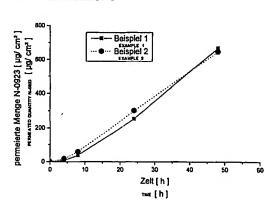
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH [DE/DE]; Irlicher Strasse 55, D-56567 Neuwied (DE). DISCOVERY THERAPEUTICS, INC. [US/US]; Suite E-17, 2028 Dabney Road, Richmond, VA 23230-3311 (US).

(72) Erfinder; und

- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MÜLLER, Walter [DE/DE]; Engerser Strasse 56, D-56564 Neuwied (DE), PECK, James. V. [US/US]; 10821 Millington Lane, Richmond, VA 23233 (US).
- (74) Anwalt: FLACCUS, Rolf-Dieter; Bussardweg 10, D-50389 Wesseling (DE).
- (54) Title: TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEM WHICH CONTAINS A D2 AGONIST AND WHICH IS PROVIDED FOR TREATING PARKINSONISM, AND A METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF
- (54) Bezeichnung: D2-AGONIST ENTHALTENDES TRANSDERMALES THERAPEUTISCHES SYSTEM ZUR BEHANDLUNG DES PARKINSON-SYNDROMS UND VERFAHREN ZU SEINER HERSTELLUNG

(57) Abstract

invention relates to a transdermal therapeutic system comprising a back layer which is inert with respect to the constituents of the matrix, a self-adhesive matrix layer containing an effective quantity of (-)-5,6,7,8,-tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)-ethyl]amino]-1-naphthol, and a protective film which is to be removed before use. The invention is characterized by a matrix based on a non-aqueous polymer adhesive system, said system being based on acrylate or silicon, with a solubility for (-)-5,6,7,8,-tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)-ethyl]amino]-1-naphthol of ≥5 % g/g. Said matrix is essentially free of inorganic silicate particles.



(57) Zusammenfassung

Ein transdermales therapeutisches System mit einer gegenüber den Inhaltsstoffen der Matrix inerten Rückschicht, einer (-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)-ethyl]amino]-1-naphthol in wirksamer Menge aufweisenden selbstklebenden Matrixschicht und einer vor Gebrauch zu entfernenden Schutzfolie, ist gekennzeichnet durch eine Matrix auf der Basis eines nicht-wäßrigen Polymerklebersystems auf Acrylat- bzw. Silikonbasis mit einer Löslichkeit für (-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)-ethyl]-amino]-1-naphthol von ≥5 % g/g, die im wesentlichen frei von anorganischen Silikatpartikeln ist.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	77.0					
		ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Osterreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
ΑU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten voi
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko	-	Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Victnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neuseeland	zw	Zimbabwe
CM	Kamerun		Korea	PL	Polen	211	Zillibaowe
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

D2-Agonist enthaltendes transdermales therapeutisches System zur Behandlung des Parkinson-Syndroms und Verfahren zu seiner Herstellung

Die Erfindung bezieht sich auf ein transdermales therapeutisches System zur Behandlung des Parkinson-Syndroms
mit einer gegenüber den Inhaltsstoffen der Matrix inerten
Rückschicht, einer (-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2thienyl)ethyl]amino]-1-naphthol der nachstehenden Formel

in wirksamer Menge aufweisenden selbstklebenden Matrixschicht und einer vor Gebrauch zu entfernenden Schutzfolie.

Weltweit leiden etwa 2,5 - 3% der Bevölkerung an dem sogenannten Parkinson-Syndrom, das hauptsächlich im Alter zwischen 58 und 62 Jahren zum Ausbruch kommt. Die Symptome dieser Krankheit äußern sich in motorischen Störungen wie Zittern und Muskelversteifung, vegetativen Störungen wie vermehrtem Speichel- und Tränenfluß, gestörter Wärmeregulation, erniedrigtem Blutdruck und Funktionsstörungen von Blase und Darm, sowie in psychischen Störungen wie Entschlußlosigkeit und depressiver Verstimmung.

Verursacht wird das Parkinson-Syndrom durch die Degeneration von dopaminergen Neuronen in der Substantia Nigra.

2

Dadurch verarmen bestimmte Hirnregionen, insbesonders die Hirnstammganglien, an Dopamin. Das daraus resultierende gestörte Gleichgewicht der Neurotransmitter Acetylcholin und Dopamin ist dabei letztendlich für die Symptome der Krankheit verantwortlich. Ein Übergewicht von Acetylcholin ist dabei für die sogenannten Plus-Symptome, ein Mangel an Dopamin für die sogenannten Minussymptome verantwortlich.

Die Behandlung des Parkinson-Syndroms kann deshalb mit sogenannten Anticholinergika oder Levodopa erfolgen. Anticholinergika hemmen die cholinerge Neurotransmission und Levodopa passiert als Vorstufe des Dopamins die Blut-Hirn-Schranke und wird im Hirn in Dopamin umgewandelt.

Ein anderer Weg zur Therapie des Parkinson-Syndroms ist die Behandlung mit Dopaminrezeptoragonisten. Dopaminagonisten sind Substanzen, die, obwohl strukturell von Dopamin verschieden, an die gleichen Rezeptoren binden und eine dem Dopamin vergleichbare Wirkung auslösen. Dopaminrezeptoragonisten haben dabei aufgrund ihrer Molekularstruktur Eigenschaften, die es ihnen ermöglichen, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden. Es ist dabei wegen der verminderten Nebenwirkungen vorteilhaft, wenn die Substanzen selektiv an eine Untergruppe der Dopaminrezeptoren, die D2 Rezeptoren, binden. Als besonders wirksamer selektiver D2 Agonist hat sich dabei die Substanz (-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl) ethyl]-amino]-1-naphthol mit der oben angegebenen Struktur ergeben.

Aufgrund ihrer kurzen Halbwertzeit und ihres hohen Firstpass-Effekts ist jedoch die orale Verabreichung dieser Substanz sehr problematisch. Die kurze Halbwertzeit würde dabei eine oftmalige Einnahme der Substanz und der hohe

3

First-pass-Effekt eine hohe Dosierung nötig machen. Während die Einnahmefrequenz durch eine geeignete orale Formulierung möglicherweise überwunden werden kann, ist das Problem des hohen First-pass-Effekts prinzipiell nur durch eine nicht orale Zufuhr des Wirkstoffs zu lösen.

Ein für die Verabreichung eines D2-Agonisten der oben genannten Formel vorgesehenes transdermales therapeutisches
System wird bereits in der WO 94-07468 beschrieben. Dieses System enthält den Wirkstoff als Hydrochlorid in einer Zweiphasenmatrix, die im wesentlichen durch ein als
durchgehende Phase vorliegendes hydrophobes Polymermaterial mit darin dispergiertem hydratisiertem Silikat zur
Aufnahme des hydrophilen Arzneistoffsalzes gebildet wird
und zusätzlich hydrophobe Lösungsmittel, permeationsfördernde und Dispergierungsmittel enthalten kann bzw. enthält.

Der Nachteil dieses Systems ist, daß das Wirkstoffsalz in wässriger Lösung mit dem Silikat gemischt werden muß, und ein zusätzlicher Emulgator notwendig ist, um diese wässrige Lösung mit dem in einem organischen Lösemittel - üblicherweise Hexan, Heptan oder Ethylacetat - gelösten lipophilen Polymer, z.B. einem Silikonkleber, zu emulgieren. Infolge von Beschichtungsproblemen ist es wesentlich schwieriger, transdermale Systeme unter Verwendung dieser Emulsion herzustellen. Zusätzlich kann für solche Systeme nur das Salz eingesetzt werden, da nur das Salz hydrophil genug ist, um in Wasser ausreichend löslich zu sein.

Aufgabe der Erfindung war es daher, Systeme für (-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl) ethyl]-amino]-1-naphthol zu entwickeln, die die Nachteile des in der WO 94-07468 beschriebenen Systems vermeiden. Dabei

4

war insbesondere eine Optimierung von Wirkstoffaufnahme innerhalb des Systems und der Hauttransfer im Blickfeld.

Das demgemäß entwickelte erfindungsgemäße transdermale therapeutische System der eingangs genannten Art ist im wesentlichen gekennzeichnet durch eine Matrix auf der Basis eines nicht-wäßrigen Polymerklebersystems auf Acrylat- bzw. Silikonbasis mit einer Löslichkeit für die freie D2-Agonist-Base (-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]-amino]-1-naphthol von ≥5 % g/g, die im wesentlichen frei von anorganischen Silikatpartikeln ist. Die Bestimmung der Löslichkeit erfolgt dabei bei Raumtemperatur.

Die Matrixsysteme stellen in ihrer einfachsten Ausführung eine Einphasenmatrix dar. Sie bestehen aus einer Rückschicht, einer wirkstoffhaltigen selbstklebenden Matrix und einer vor Gebrauch zu entfernenden Schutzfolie. Kompliziertere Ausführungen enthalten mehrschichtige Matrices, die auch nichtklebende Schichten und Steuermembranen enthalten können.

Polyacrylate werden hergestellt durch radikalische Polymerisation von Acryl- bzw. Methacrylsäurederivaten, wobei durchaus auch andere geeignete Verbindungen wie z.B. Vinylacetat als zusätzliche Monomere eingesetzt werden können. Durch Auswahl der entsprechenden Monomeren können den resultierenden Klebern dabei jeweils spezifische Eigenschaften verliehen werden.

Üblicherweise werden Polyacrylate mit mehrwertigen Metallionen quervernetzt, um die physikalischen Eigenschaften des Klebers zu verbessern bzw. den jeweiligen Bedürfnissen anzupassen. Die Metallionen werden dabei meistens in der Form von in organischen Lösemitteln löslichen Me-

5

tallchelaten eingesetzt. Geeignete Verbindungen sind dabei insbesondere Aluminiumacetylacetonat oder Titanacetylacetonat.

Silikonkleber stellen in den meisten Fällen Polydimethylsiloxane dar, allerdings können prinzipiell statt Methylgruppen auch andere organische Reste wie z.B. Ethyl- oder Phenylgruppen vorhanden sein. Es gibt solche Silikonkleber als Einkomponentenkleber in zwei Varianten, als sogenannte aminresistente und als nicht aminresistente Kleber. Aufgrund der basischen Natur von (-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]-amino]-1naphthol werden für einen diesen Wirkstoff enthaltenden Silikonkleber aminresistente Kleber eingesetzt. Solche aminresistenten Silikonkleber zeichnen sich dadurch aus, daß sie über keine freien Silanolfunktionen verfügen. In einem speziellen Verfahren werden dabei die Si-OH-Gruppen mit einem Alkylrest versehen. Solche Kleber und ihre Herstellung sind in der EP 0 180 377 ausführlich beschrieben.

Das Lösevermögen der Kleber für den Wirkstoff ist ein für die Entwicklung von Matrixsystemen wichtiger Parameter, ebenso wie die Beweglichkeit des Wirkstoffs in der Matrix und sein Transfer über die Kontaktfläche hinweg zur Haut, der wesentlich durch entsprechende Verteilungskoeffizienten und die Hautresorption bestimmt wird. Es ergibt sich damit ein relativ kompliziertes Gefüge von Einflüssen, die zu berücksichtigen sind.

In Systemen, in denen der Wirkstoff nur zum Teil gelöst vorliegt, ist die Konzentration des gelösten Wirkstoffs gleich der Sättigungskonzentration und hat damit die unter diesen Bedingungen maximale thermodynamische Aktivität. Für das Lösevermögen der Polyacrylatkleber sind all-

6

gemein vor allem die Art und Menge der freien funktionellen Gruppen im Kleber wichtig. Bezüglich

(-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-1-naphthol wurde jedoch festgestellt, daß die Löslichkeit der freien Base davon weitgehend unabhängig ist und im Bereich von 15-35 % (g/g) liegt. Ein solches System muß deshalb den Wirkstoff in einer Konzentration von mindestens 10% (g/g) enthalten, um genügend nahe der makimalen thermodynamischen Aktivität zu sein. Für das Hydrochlorid von (-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]-amino]-1-naphthol liegt die Löslichkeit in Polyacrylaten mit 5-10% (g/g) wesentlich niedriger, so daß in solchen Systemen der Wirkstoff bevorzugt nur teil-weise gelöst vorliegt.

Da das Hydrochlorid aufgrund seiner hydrophilen Eigenschaften nur schlecht die lipophile Barriere des Stratum Corneum passieren kann, ist in diesem Fall die Verwendung von lipophilen einwertigen Säuren wie z.B. Ölsäure notwendig, die in der Pflastermatrix das Hydrochlorid teilweise in das lipophilere Oleat überführt und darüber hinaus in der Haut generell als Permeationsenhancer wirkt.

Vorteilhaft enthält der Polymerkleber auf Acrylatbasis wenigstens zwei der folgenden Monomere:
Acrylsäure, Acrylamid, Hexylacrylat, 2-Ethylhexylacrylat, Hydroxyethylacrylat, Octylacrylat, Butylacrylat, Methylacrylat, Glycidylacrylat, Methacrylatsäure, Methacrylamid, Hexylmethylacrylat, 2-Ethylhexylmethacrylat, Octylmethacrylat, Methylmethacrylat, Glycidylmethacrylat, Vinylacetat, Vinylpyrrolidon.

Silikonkleber haben für die meisten Wirkstoffe ein vergleichsweise niedriges Lösevermögen. Die Sättigungskonzentration für die Base (-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-

7

[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-1-naphthol bzw. das Hydrochlorid liegt bei etwa 5 % (g/g), während die entsprechenden Salze darin praktisch unlöslich sind. In Verbindung mit Silikonklebern kommt deshalb nur die Wirkstoffbase in Frage. Ist dem Silikonkleber eine geeignete Substanz beigemischt, die über ein erhöhtes Lösevermögen für den Wirkstoff verfügt, kann die Löslichkeit für die freie Base in solchen Matrices auf bis zu 40 % (g/g) angehoben werden, ohne daß die physikalischen Eigenschaften der Matrix darunter leiden. Geeignete Substanzen sind z.B. lösliches Polyvinylpyrrolidon, Copolymere von Vinylpyrrolidon und Vinylacetat, Polyethylenglykol, Polypropylenglykol, Glycerin bzw. Fettsäureester von Glycerin oder Copolymere aus Ethylen und Vinylacetat, wobei sich Polyvinylpyrrolidon als besonders gut geeignet erwiesen hat.

Etwa 1,5-5 % (g/g) Polyvinylpyrrolidon in einem aminresistenten Silikonkleber erhöhen die Löslichkeit von (-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]-amino]-1-naphthol auf etwa 10-15 % (g/g). Dies ist ausreichend, um in einem 20 cm² großen Pflaster mit einem Beschichtungsgewicht der Matrix von 50 g/m² 10 mg Wirkstoff zu lösen. Da bei transdermalen Pflastersystemen immer davon ausgegangen werden muß, daß nur ca. 50% des eingesetzten Wirkstoffs während der Applikationszeit zur Verfügung stehen, kann bei einer Tagesdosis für den Wirkstoff im Bereich von etwa 1 - 10 mg davon ausgegangen werden, daß ein Pflaster in der Größe zwischen 2 und 40 cm² ausreichend ist, um therapeutische Plasmaspiegel zu erreichen.

Das in dem Silikonkleber dispergierte Polyvinylpyrrolidon hat dabei zusätzlich den Vorteil, daß es den bei Silikonklebern bekannten sogenannten kalten Fluß vermindert. Unter kaltem Fluß versteht man dabei, daß sich die Matrix

8

wie eine sehr viskose Flüssigkeit verhält und entsprechend dazu neigt, durch Fließen eine größere Fläche einzunehmen. Das hat zur Folge, daß die Matrix nach einer gewissen Zeit eine größere Fläche als die Rückschicht des Pflasters einnimmt, und das Pflaster dazu neigt, mit dem Primärpackmaterial zu verkleben. Dieser Vorteil des Polyvinylpyrrolidons ist schon in der EP 0 524 776 erwähnt.

Zur Jerstellung der Pflaster im Sinne dieser Erfindung wird (-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-1-naphthol bzw. das Hydrochlorid in Ethanol oder einem anderen geeigneten organischen Lösemittel gelöst oder suspendiert und dann der Kleberlösung unter Rühren zugegeben. Besitzt der Kleber ein geeignetes Lösemittelsystem, kann der Wirkstoff auch direkt der Kleberlösung zugegeben werden. Zusätzliche Hilfsstoffe können entweder der Kleberlösung, der Wirkstofflösung oder der wirkstoffhaltigen Kleberlösung zugegeben werden. Ein Hilfsstoff, der vorteilhaft direkt der Wirkstofflösung zugesetzt wird, ist z.B. eine alkalisch reagierende Substanz, die geeignet ist, das Wirkstoffhydrochlorid in die freie Wirkstoffbase zu überführen. Bevorzugt wird ein Alkalimetallhydroxid wie Natrium- oder Kaliumhydroxid oder ein Alkalimetallsilikat wie Natrium- oder Kaliumtri- oder -metasilikat als alkalische Substanz zugegeben. Nach der Umsetzung kann die Lösung optional filtriert werden, wobei die Reaktanden mit Ausnahme der Wirkstoffbase praktisch quantitativ entfernt werden. Diese Reaktanden sind bei Einsatz von Natrium- bzw. Kaliumhydroxid Natriumbzw. Kaliumchlorid und bei Einsatz von Natrium- bzw. Kaliumsilikaten Natrium- bzw. Kaliumchlorid und polymeres Siliziumdioxid. Vor der Filtration kann die Wirkstofflösung zusätzlich noch mit Puffersubstanzen versetzt werden, um eventuelle Überschüsse der Hilfsbasen zu neutralisieren. Die resultierende wirkstoffhaltige Kleberlösung

9

wird auf eine geeignete Folie beschichtet und die Lösemittel in einem Trockenprozeß entfernt. Danach wird die
Rückschicht des Pflasters auf die weitgehend lösemittelfreie Matrixschicht laminiert und aus dem Gesamtlaminat
die Pflaster ausgestanzt.

Die Permeationseigenschaften werden vorteilhaft durch Permeationsenhancer verbessert, die aus der Gruppe der Fettalkohole, Fettsäuren, Fettsäureester, Fettsäureamide, Glycerin oder seinen Fettsäureestern, N-Methylpyrrolidon, Terpenen wie Limonen, α-Pinen, α-Terpineol, Carvone, Carveol, Limonenoxid, Pinenoxid, 1,8- Eukalyptol ausgewählt werden können.

Einzelheiten der Herstellung und die mit den fertigen Pflastern erreichten Permeationsraten können den Beispielen und den Permeationsstudien entnommen werden. Die in den Beispielen 1 - 3 genannten Polyacrylatkleber sind dabei als Beispiele zu betrachten und können durch andere für den medizinischen Gebrauch geeignete Acrylatkleber ohne Probleme ersetzt werden.

Mit den fertigen Pflastern wurden Permeationsstudien unter Verwendung von Franz-Diffusionszellen und menschlicher Epidermis durchgeführt. Die Ergebnisse sind in den Zeichnungen 1 - 3 festgehalten. Es zeigt sich, daß alle Pflaster in der Lage sind, eine genügende Menge des Wirkstoffs durch die Haut systemisch zur Verfügung zu stellen. Die vorliegende Erfindung zeigt, daß mit den freien Basen die Wirkstoffabgabe deutlich besser ist als unter Verwendung der Salze. Es zeigt sich auch, daß die Pflaster auf Basis von Silikonklebern bei einem wesentlich geringeren Wirkstoffgehalt etwa die gleiche Menge Wirkstoff durch die Haut abgeben als die Systeme auf Basis von Polyacrylatklebern.

WO 99/49852

10

PCT/EP99/01795

Mit den erfindungsgemäßen Systemen ist es also möglich, die nötige Tagesdosis des Dopaminagonisten der angegebenen Struktur mit einem Pflaster einer Größe von ca. 20 cm² durch die Haut transdermal zu verabreichen. Da die Pflaster einfach herzustellen sind, den Wirkstoff auf ihrer gesamten Matrixfläche an die Haut abgeben und sowohl für die Wirkstoffsalze als auch für die Wirkstoffbasen geeignet sind, stellen sie eine wesentliche Verbesserung gegenüber bekannten Systemen dar, wie sie in der WO 94/07468 beschrieben sind.

Beispiel 1: Polyacrylatsystem mit (-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)-ethyl]-amino]-1-naphthol

Zu 264 g einer Lösung eines Polyacrylatklebers mit einem Feststoffgehalt von 50 % werden 66 g einer 50 %igen Lösung von Eudragit E100 in Ethylacetat gegeben und nach Zugabe von 36 g Oleylalkohol die Masse durch Rühren homogenisiert.

Danach werden 89,65 g (-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-1-naphthol in 200 ml Methylethyl-keton gelöst und obiger Masse unter Rühren zugegeben.

Nachdem die Masse homogenisiert ist, wird sie mit einer geeigneten Rakel auf eine silikonisierte Polyesterfolie beschichtet. Die Dicke des feuchten Films ist so bemessen, daß nach dem Entfernen der Lösemittel durch 30-minütiges Trocknen bei 50 °C ein Beschichtungsgewicht von 60 g/m² resultiert.

Der getrocknete Matrixfilm wird nun mit einer 13 μm dikken Polyesterfolie kaschiert. Aus dem resultierenden Pflasterlaminat werden nun die fertigen Pflaster in der

gewünschten Größe ausgestanzt und in Packstoffbeutel verpackt.

Die Konzentration von (-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-1-naphthol in der Pflastermatrix ist 30,8 %. Geeignete Polyacrylatkleber sind z.B. Durotak 387-2051, Durotak 387-2287, Durotak 387-2353, Durotal 387-2516, alle von National Starch & Chemical.

Die unter in-vitro Bedingungen erzielten Permeationsraten durch menschliche Epidermis sind in Fig. 1 dargestellt.

Beispiel 2: Silikonsystem mit(-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)-ethyl]-amino]-1-naphthol

Zu 24 g einer 25 prozentigen Lösung von Kollidon 90F werden 18 g (-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)-ethyl]amino]-1-naphthol gelöst in 40 g Ethanol zugegeben und die Masse homogenisiert. Zu dieser Masse werden anschließend 251 g einer Lösung eines aminresistenten Silikonklebers mit einem Feststoffgehalt von 70 % gegeben und die Masse durch weiteres Rühren homogenisiert.

Anschließend wird die Masse mit einer geeigneten Rakel auf eine abhäsiv ausgerüstete Polyesterfolie (Scotchpak 1022) in der Dicke beschichtet, daß nach dem Entfernen der Lösemittel durch 30-minütiges Trocknen bei 50 °C ein Beschichtungsgewicht von 50 g/m² resultiert.

Der getrocknete Matrixfilm wird nun mit einer 13 µm dikken Polyesterfolie kaschiert. Aus dem resultierenden Pflasterlaminat werden die fertigen Pflaster in der gewünschten Größe ausgestanzt und in Packstoffbeutel verpackt. Die Konzentration von (-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-1-naphthol Base in der Pflastermatrix ist 9 %.

Geeignete aminresistente Silikonkleber sind z.B. BIO-PSA Q7-4301 und BIO-PSA Q7-4201, beide von Dow Corning.

Die unter in-vitro Bedingungen erzielten Permeationsraten durch menschliche Epidermis sind in Fig.I dargestellt.

Beispiel 3: Polyacrylatsystem mit dem Hydrochlorid von (-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)-ethyl]-amino]-1-naphthol

10 g des Hydrochlorids werden in 70 g Polyacrylatkleber (Durotak 387-2287, Feststoffgehalt 50%, National Starch & Chemical) eingearbeitet und anschließend 4 g Ölsäure zugegeben. Die Masse wird nun auf eine silikonisierte Polyesterfolie in einer Dicke beschichtet, daß nach dem Entfernen der Lösemittel ein Beschichtungsgewicht von 60 g/m² resultiert. Die Lösemittel werden durch 15 - 20 minütiges Trocknen bei einer Temperatur zwischen 40 und 80°C entfernt. Danach wird die getrocknete Matrixschicht mit einer 12 - 30 μ m dicken Polyesterfolie laminiert und die Pflaster ausgestanzt.

BEISPIEL 4:

20 g (-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)-ethyl]amino]-1-naphthol-hydrochlorid werden zusammen mit 8,0 g Natriummetasilikat oder 9,1 g Natriumsilikat in 35 ml Ethanol über 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Optional wird die Werkstofflösung nun filtriert und 6,0 g Polyvinylpyrrolidon (Kollidon F90, Fa. Bayer) in Form einer 25%igen (g/g) Lösung in Ethanol und 25 g einer 70%igen Lösung eines aminresistenten Silikonklebers (Q7-

4301, Fa. Dow Corning) in Heptan zugegeben und die Masse anschließend durch mechanisches Rühren homogenisiert.

Anschließend wird die Masse zur Herstellung der Pflastermatrix auf eine geeignete abhäsiv ausgerüstete Folie beschichtet und die Lösemittel durch 20minütiges Trocknen bei 50 °C entfernt. Das Beschichtungsgewicht des getrockneten Matrixfilms liegt bei 50 g/m^2 .

Der getrocknete Matrixfilm wird mit einer 23 μm dicken Polyesterfolie kaschiert. Aus dem Gesamtlaminat werden die einzelnen Pflaster gestanzt.

Wird die Wirkstofflösung filtriert, entspricht das fertige Pflaster in seiner Zusammensetzung dem Pflaster gemäß Beispiel 2.

BEISPIEL 5:

25 g (-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)-ethyl]amino]-1-naphthol-hydrochlorid werden zusammen mit 14,7 g Natriummetasilikat oder 16,8 g Natriumtrisilikat in 40 ml Ethanol über 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Optional wird die Wirkstofflösung nun filtriert und 9,2 g Oleylalkohol, 63,2 g einer 52%igen Lösung eines Polyacrylatklebers (Durotak 387-2287, Fa. National Starch & Chemical) und 22,8 g einer 40 % (g/g) Lösung von Eudragit E100 (Röhm-Pharma) zugegeben und die Masse anschließend durch mechanisches Rühren homogenisiert.

Anschließend wird die Masse zur Herstellung der Pflastermatrix auf eine geeignete abhäsiv ausgerüstete Folie beschichtet und die Lösemittel durch 20minütiges Trocknen bei 50 °C entfernt. Das Beschichtungsgewicht des getrockneten Matrixfilms liegt bei 80 g/m².

14

Der getrocknete Matrixfilm wird mit einer 23 µm dicken Polyesterfolie kaschiert. Aus dem Gesamtlaminat werden die einzelnen Pflaster gestanzt.

BEISPIEL 6:

20 g (-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-1-naphthol-hydrochlorid werden in eine ethanolische NaOH oder KOH-Lösung gegeben, die äquimolare Mengen an Base (2,27 g NaOH bzw. 3,19 g KOH) enthält. Bevorzugt hat die Lösung eine Konzentration von 1,5 mol/1. Die Umsetzung des Wirkstoffsalzes erfolgt innerhalb von Minuten wobei der größte Teil des gebildeten NaCl ausfällt und die Wirkstoffbase komplett in Lösung geht. Optional wird nun die Wirkstofflösung mit einer Pufferlösung versetzt, um eventuelle Überschüsse der Base zu beseitigen. Ebenfalls optional kann die Wirkstofflösung nun filtriert werden; es werden 6,0 g Polyvinylpyrrolidon (Kollidon F90, Fa. Bayer) in Form einer 25%igen (g/g) Lösung in Ethanol und 250 g einer 70%igen Lösung eines aminresistenten Silikonklebers (Q7-4301, Fa. Dow Corning) in Heptan zugegeben und die Masse anschließend durch mechanisches Rühren homogenisiert.

Anschließend wird die Masse zur Herstellung der Pflastermatrix auf eine geeignete, abhäsiv ausgerüstete Folie beschichtet und die Lösemittel durch 20minütigees Trocknen bei 50 °C entfernt. Das Beschichtungsgewicht des getrockneten Matrixfilms liegt bei 50 g/m^2 .

Der getrocknete Matrixfilm wird kaschiert mit einer 23 µm dicken Polyesterfolie; aus dem Gesamtlaminat werden die einzelnen Pflaster gestanzt.

Wird die Wirkstofflösung filtriert, entspricht das fertige Pflaster in seiner Zusammensetzung dem Pflaster gemäß Beispiel 2.

15

BEISPIEL 7:

Analog Beispiel 6 werden 25 g (-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-1-naphthol)hydrochlorid mit 2,84 g NaOH bzw. 3,99 g KOH in ethanolischer Lösung umgesetzt. Die Wirkstofflösung wird wie in
Beispiel 6 optional mit Puffer versetzt bzw. filtriert
und anschließend 9,2 g Oleylalkohol, 63,2 g einer 52%igen
Lösung eines Polyacrylatklebers (Durotak 387-2287, Fa.
National Starch & Chemical) und 22,8 g einer 40 % (g/g)
Lösung von Eudragit E100 (Röhm-Pharma) zugegeben und die
Masse dann durch mechanisches Rühren homogenisiert.

Anschließend wird die Masse zur Herstellung der Pflastermatrix auf eine geeignete abhäsiv ausgerüstete Folie beschichtet und die Lösemittel durch 20minütiges Trocknen bei 50 °C entfernt. Das Beschichtungsgewicht des getrockneten Matrixfilms liegt bei 80 g/m².

Der getrocknete Matrixfilm wird kaschiert mit einer 23 µm dicken Polyesterfolie; aus dem Gesamtlaminat werden die einzelnen Pflaster gestanzt.

16

ANSPRÜCHE

- 1. Transdermales therapeutisches System mit einer gegenüber den Inhaltsstoffen der Matrix inerten Rückschicht, einer (-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-1-naphthol in wirksamer Menge aufweisenden selbstklebenden Matrixschicht und einer vor Gebrauch zu entfernenden Schutzfolie, gekennzeichnet durch eine Matrix auf der Basis eines nicht-wäßrigen Polymerklebersystems auf Acrylat-bzw. Silikonbasis mit einer Löslichkeit für (-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]-amino]-1-naphthol von ≥5 % g/g, die im wesentlichen frei von anorganischen Silikatpartikeln ist.
- 2. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1, welches <0,5 % (g/g) anorganische Silikatpartikel enthält.
- 3. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1, welches <0,05~%~(g/g) anorganische Silikatpartikel enthält.
- 4. Transdermales System nach Anspruch 1, in welchem der Polymerkleber auf Acrylatbasis wenigstens zwei der folgenden Monomere enthält:

 Acrylsäure, Acrylamid, Hexylacrylat, 2-Ethylhexylacrylat, Butwlagrylat, Butwlagrylat

acrylat, Hydroxyethylacrylat, Octylacrylat, Butylacrylat, Methylacrylat, Glycidylacrylat, Methacrylatsäure, Methacrylamid, Hexylmethylacrylat, 2-Ethylhexylmethacrylat, Octylmethacrylat, Methylmethacrylat, Glycidylmethacrylat, Vinylacetat oder Vinylpyrrolidon.

5. Transdermales System nach Anspruch 1, in welchem der Polymerkleber auf Silikonbasis Zusatzstoffe zur Verbesserung der Löslichkeit von (-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-

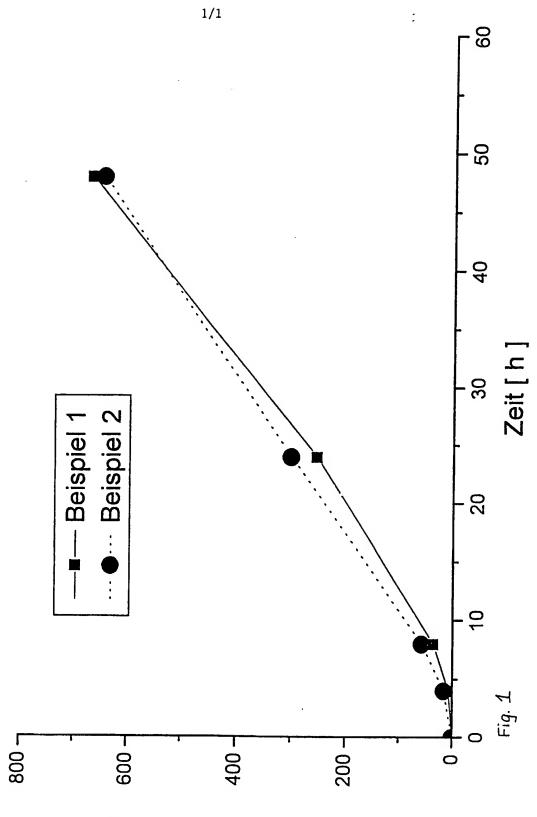
[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-1-naphthol in Form von hydrophilen Polymeren oder Glycerin oder Glycerinderivaten enthält.

- 6. Transdermales System nach Anspruch 4 oder 5, in welchem (-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)-ethyl]amino]-1-naphthol in dem Polymerkleber auf Acrylatbasis in einer Konzentration von 10 bis 40 % (g/g) oder in dem Polymerkleber auf Silikonbasis in einer Konzentration von 5 bis 25 % (g/g) enthalten ist.
- 7. Transdermales System nach Anspruch 6, welches Substanzen enthält, die die Permeation von (-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-1-naphthol in die menschliche Haut verbessern.
- 8. Transdermales System nach Anspruch 7, in welchem die permeationsfördernde Substanz aus der Gruppe der Fettal-kohole, Fettsäuren, Fettsäureester, Fettsäureamide, Glycerin oder seinen Derivaten, N-Methylpyrrolidon, Terpenen oder Terpenderivaten ausgewählt ist.
- 9. Transdermales System nach Anspruch 8, in welcher die permeationsfördernde Substanz Ölsäure oder Oleylalkohol ist.
- 10. Transdermales System nach Anspruch 5, in welchem das hydrophile Polymer Polyvinylpyrrolidon, ein Copolymer von Vinylpyrrolidon und Vinylacetat, Polyethylenglykol, Polypropylenglykol oder ein Copolymer von Ethylen und Vinylacetat ist.
- 11. Transdermales System nach Anspruch 10, in welchem das hydrophile Polymer lösliches Polyvinylpyrrolidon ist

und in einer Konzentration von 1,5-5 % (g/g) in der wirkstoffhaltigen Matrixschicht enthalten ist.

- 12. Transdermales System nach Anspruch 1, in welchem die Matrix inerte Füllstoffe zur Verbesserung der Kohäsion enthält.
- 13. Verfahren zur Herstellung eines transdermalen therapeutischen Systems, umfassend die folgenden Verfahrensschritte:
- i) Mischen einer Suspension aus (-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propy1[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-1-naphthol-hydrochlorid in Ethanol mit einer alkalischen Verbindung in Ethanol zur Umsetzung des Hydrochlorids in die freie Base,
- ii) gegebenenfalls Filtern der entstandenen Suspension,
- iii) Zugeben von Polyvinylpyrrolidon und einer Kleberlösung und
- iv) Trocknen des Produktes.
- 14. Verfahren nach Anspruch 13, bei dem als alkalische Verbindung Natrium- oder Kaliumhydroxid eingesetzt wird.
- 15. Verfahren nach Anspruch 13, bei dem als alkalische Verbindung Natrium- oder Kaliummetasilikat oder -trisili-kat eingesetzt wird.
- 16. Verfahren nach Anspruch 13, in welchem vor der Trocknung des Produktes die Mischung so auf eine inerte Rückschicht oder Schutzfolie beschichtet wird, daß ein einheitlicher Film entsteht.
- 17. Produkt, hergestellt nach einem Verfahren nach einem der Ansprüche 13 bis 16.





INTERNATIONAL SEARCH REPORT

I. national Application No PCT/EP 99/01795

			PC1/EP 99/01/95
A. CLASSI IPC 6	SFICATION OF SUBJECT MATTER A61K9/70		
			:
	to International Patent Classification (IPC) or to both national d	assification and IPC	
	S SEARCHED		
IPC 6	ocumentation searched (classification system followed by clas $A61\mbox{K}$	sirication symbols)	
Documenta	alion searched other than minimum documentation to the extens	that such documents are include	ded in the fields searched
Electronic d	data base consulted during the international search (name of d	ata base and, where practical,	search terms used)
C. DOCUMI	ENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT Citation of document, with indication, where appropriate, of	the relevant passages	Soloment to sign his
	The state of the s	The following passages	Refevant to claim No.
X	SWART, P. J. ET AL: "The inf azone on the transdermal penet the dopamine D2 agonist N-0923 moving rats"	1-3,5,7	
	INT. J. PHARM. (1992), 88(1-3) XP002110532 page 165 page 167 - page 168		
X	CHIANG, C. M. ET AL: "A two-p for the delivery of N-0923, a agonist" PROC. INT. SYMP. CONTROLLED RE BIOACT. MATER. (1995), 22ND, 7 XP002110533 the whole document	dopamine ELEASE	1-8
		-/	
X Furth	ner documents are listed in the continuation of box C.	X Patent family m	embers are listed in annex.
'A" docume	tegories of cited documents : ent defining the general state of the art which is not ered to be of particular relevance	or priority date and a cited to understand	shed after the international filing date not in conflict with the application but the principle or theory underlying the
E" earlier d filing da L" documer which is	document but published on or atter the international ate nt which may throw doubts on priority claim(s) or is cited to establish the publication date of another	cannot be considere involve an inventive	ar relevance; the claimed invention of novel or cannot be considered to step when the document is taken alone ar relevance; the claimed invention
O" docume other m	ent published prior to the international filing date but	cannot be considere document is combin ments, such combin in the art.	id to Involve an inventive step when the ed with one or more other such docu- ation being obvious to a person skilled
later th	an the priority date claimed	"&" document member of	the same patent family e international search report
	8 July 1999	10/08/19	
Name and m	nailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2	Authorized officer	
	NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Boulois,	D

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

i. national Application No PCT/EP 99/01795

		PCT/EP 99	/01795
C.(Continu	ation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category ^a	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	:	Relevant to claim No.
X	WO 94 07468 A (CYGNUS THERAPEUTIC SYSTEMS) 14 April 1994 (1994-04-14) cited in the application page 9 - page 12; examples 1-6		1-8
4	page 9 - page 12; examples 1-6 DEN DAAS, IZAAK ET AL: "Transdermal administration of the dopamine agonist N-0437 and seven ester prodrugs: comparison with oral administration in the 6-0HDA turning model" NAUNYN-SCHMIEDEBERG'S ARCH. PHARMACOL. (1990), 342(6), 655-9, XP002110534 page 656		1
			·
;			

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

II lational Application No PCT/EP 99/01795

Patent document cited in search report	Publication date		atent family member(s)	Publication date
WO 9407468	14-04-1994	AU	5321194 A	26-04-1994
		CA	2145631 A	14-04-1994
		CN	1089469 A	20-07-1994
		EP	0662822 A	19-07-1995
		JP	8504757 T	21-05-1996
		US	5840336 A	24-11-1998

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

lı nationales Aktenzeichen

L' veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft er- scheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O' Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P' Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anneldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche **Absendedatum des internationalen Recherchenberichts kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung it einer oder mehreren anderen Veröffentlichung die ser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamille Ist Absendedatum des internationalen Recherchenberichts		/01795			
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierter Michaerpridistoris (Klassifikationssystem und Klassifikationssystem) Recherchierte aber nicht zum Mindesprüfstorit gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gabiete Isten Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evit. verwenders Suchbegriffe) Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evit. verwenders Suchbegriffe) Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evit. verwenders Suchbegriffe) X SWART, P. J. ET AL: "The influence of azone on the transdermal penetration of the dopamine D2 agonist N-0923 in freely moving rats" INT. J. PHARM. (1992), 88(1-3), 165-70 , XP002110532 Seite 165 Seite 167 - Seite 168 X CHIANG, C. M. ET AL: "A two-phase matrix for the delivery of N-0923, a dopamine agonist" PROC. INT. SYMP. CONTROLLED RELEASE BIOACT. MATER. (1995), 22ND, 710-11 , XP002110533 das ganze Dokument / Besondere Kalegorien von angegebenen Veräfterderdungen Stord der der internationalen Ameridedatum veröfferdiricht vorden ist und einer michaer besonderen Bercherchen Stord der der internationalen Ameridedatum veröfferdiricht veröfer ist. / Besondere Kalegorien von angegebenen Veräfterderdungen Stord der der internationalen Ameridedatum veröfferdiricht veröfer ist. / Besondere Kalegorien von angegebenen Veräfterderdungen Stord der der internationalen Ameridedatum veröfferdiricht veröfer internationalen Ameridedatum veröfferdiricht veröfer internationalen Ameridedatum veröfferdiricht veröfer internationalen Ameridedatum veröfferdiricht veröfer internationalen Ameridedatum, der veräfterdiricht veröfer der der inzugnicht berührt veröferdirichtung des aus der michaer in der michaer besonderen Geund ameriden veröferdirichtung der ander keltenbarten bezohnt veröferdirichtung der ander keltenbarten bezohnt veröferdirichtung der ander keltenbarten bezohnt veröferdirichtun	A. KLASSI IPK 6	FIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES A61K9/70	····, J.,		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierter Michaerpridistoris (Klassifikationssystem und Klassifikationssystem) Recherchierte aber nicht zum Mindesprüfstorit gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gabiete Isten Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evit. verwenders Suchbegriffe) Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evit. verwenders Suchbegriffe) Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evit. verwenders Suchbegriffe) X SWART, P. J. ET AL: "The influence of azone on the transdermal penetration of the dopamine D2 agonist N-0923 in freely moving rats" INT. J. PHARM. (1992), 88(1-3), 165-70 , XP002110532 Seite 165 Seite 167 - Seite 168 X CHIANG, C. M. ET AL: "A two-phase matrix for the delivery of N-0923, a dopamine agonist" PROC. INT. SYMP. CONTROLLED RELEASE BIOACT. MATER. (1995), 22ND, 710-11 , XP002110533 das ganze Dokument / Besondere Kalegorien von angegebenen Veräfterderdungen Stord der der internationalen Ameridedatum veröfferdiricht vorden ist und einer michaer besonderen Bercherchen Stord der der internationalen Ameridedatum veröfferdiricht veröfer ist. / Besondere Kalegorien von angegebenen Veräfterderdungen Stord der der internationalen Ameridedatum veröfferdiricht veröfer ist. / Besondere Kalegorien von angegebenen Veräfterderdungen Stord der der internationalen Ameridedatum veröfferdiricht veröfer internationalen Ameridedatum veröfferdiricht veröfer internationalen Ameridedatum veröfferdiricht veröfer internationalen Ameridedatum veröfferdiricht veröfer internationalen Ameridedatum, der veräfterdiricht veröfer der der inzugnicht berührt veröferdirichtung des aus der michaer in der michaer besonderen Geund ameriden veröferdirichtung der ander keltenbarten bezohnt veröferdirichtung der ander keltenbarten bezohnt veröferdirichtung der ander keltenbarten bezohnt veröferdirichtun				•	
Recharchierter Mindestgrüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)	Nach der In	ternationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Kla	assifikation und der IPK		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweil diese unter die recherchierten Gebiete fallen Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evrt. verwendete Suchbegnitte) Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evrt. verwendete Suchbegnitte) Kalegorie* Bezeichnung der Veröffentlichung, soweil erfordenlich unter Angabe der im Betracht kommenden Teile Betr. Anspruch Nr. X SWART, P. J. ET AL: "The influence of aZone on the transdermal penetration of the dopamine D2 agonist N-0923 in freely moving rats" INT. J. PHARM. (1992), 88(1-3), 165-70, XP002110532 Selte 165 Selte 167 - Seite 168 X CHIANG, C. M. ET AL: "A two-phase matrix for the delivery of N-0923, a dopamine agonist" PROC. INT. SYMP, CONTROLLED RELEASE BIOACT. MATER. (1995), 22ND, 710-11, XP002110533 das ganze Dokument -/ Weltere Veröffentlichungen eind der Fortestzung von Feld C zu erfinehmen. Sein der Sein eine Prioritätisanspruch zweienhaft er anschen der internationalen Anschalen eine Friendlichungen ein der eine Friendlich geführt. Veröffentlichung des des eine Prioritätischen zu eine Abernachen des der Friendlichung von besondere Rededutung: die baerspruchte Erfindun voröffentlichter worden ist und mit der veräffentlichte veräffentlichte werden ist und mit der veräffentlichte veräffentlichte werden ist und mit der veräffentlichte veräffentlichte werden ist und mit der veräffentlichten ver					
Wahrend der Internationalen Recherche konsullierte elektronische Daterbank (Name der Daterbank und evtl. verwendete Suchbegrifte) C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN Kategorie* Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit enforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Telle Betr. Anspruch Nr. X SWART, P. J. ET AL: "The influence of azone on the transdermal penetration of the dopamine D2 agonist N-0923 in freely moving rats" INT. J. PHARN. (1992), 88(1-3), 165-70, XP002110532 Seite 165 Seite 167 - Seite 168 X CHIANG, C. M. ET AL: "A two-phase matrix for the delivery of N-0923, a dopamine agonist." PROC. INT. SYMP. CONTROLLED RELEASE BIOACT. MATER. (1995), 22ND, 710-11, XP002110533 das ganze Dokument ——/— Weltere Veröffentlichungen eind der Fortsetzung von Feld C zu eritrehrmen -/ **Splates Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anneldedatum sol öder des aus einem anderen besonderen Grund angegeben in divie veröffentlichung, die peeigne ist, einen Prioritätsanspruch wedelhant er schleinen zu lassen, oder druch die das Veröffentlichungsdatun mein and oder des aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist divie "Veröffentlichung, die peeigne ist, einen Prioritätsanspruch wedelhant er schleinen zu lassen, oder druch die das Veröffentlichungsdatun erite erite den prioritätsanspruch wedelhant er schleinen zu lassen, oder druch die das Veröffentlichungsdatun erite erite erit erite den prioritätsanspruch profite erite erit erit den prioritätsanspruch wedelhant er schleinen zu lassen, oder druch die das Veröffentlichungsdatun erite erit erit erit erit aus erit erit erit erit erit erit erit erit			oole)		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN Kategorie* Bezeichnung der Veröffentlichung, soweil erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teille SWART, P. J. ET AL: "The influence of azone on the transdermal penetration of the dopamine D2 agonist N-0923 in freely moving rats" INT. J. PHARM. (1992), 88(1-3), 165-70, XP002110532 Sette 165 Seite 167 - Seite 168 X CHIANG, C. M. ET AL: "A two-phase matrix for the delivery of N-0923, a dopamine agonist" PROC. INT. SYMP. CONTROLLED RELEASE BIOACT. MATER. (1995), 22ND, 710-11, XP002110533 das ganze Dokument -/- Weiters Veröffentlichungen sind der Fortestzung von Feld C zu Type Germannen Stand der Technik definiert. Armäldedatur veröffentlichungen ein der seich der Betracht worden ist veröffentlichung, die den algemennen Stand der Technik definiert. The Veröffentlichung, die den algemennen Stand der Technik definiert. Armäldedatur veröffentlichungen ein der rach dem internationalen Armäldedatur veröffentlichungen ein der rach dem internationalen Armäldedatur veröffentlichungen ein der veröffentlichung die beziehen beschelber of jeden internationalen veröffentlichung die beziehen beschelber of jeden der sein zu vertientlichung die beziehen veröffentlichung die beziehen beschelber offentlichung belegt worden veröffentlichung die beziehen beschelber offentlichung der veröffentlichung in der nach der auf der sein angegeben in veröffentlichung die beziehen beschelber der die des Veröffentlichungs der veröffentlichung die beziehen der auf der der auf der sein angegeben der der inzugnehelber der veröffentlichung die beziehen beschelber der die der veröffentlichung die beziehen der veröffentlichung die beziehen der auf der der der veröffentlichung die beziehen der auf der der veröffentlichung die beziehen der veröffentlichung der veröffentlichung die beziehen der veröffentlichung der veröffentlichu	Recherchie	rte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, s	owelt diese unter die reche	rchierten Gebiete	fallen
SWART, P. J. ET AL: "The influence of azone on the transdermal penetration of the dopamine D2 agonist N-0923 in freely moving rats" INT. J. PHARM. (1992), 88(1-3), 165-70, XP002110532 Selte 165 Selte 167 - Seite 168	Während de	er internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (I	Name der Datenbank und	evtl. verwendete	Suchbegriffe)
SWART, P. J. ET AL: "The influence of azone on the transdermal penetration of the dopamine D2 agonist N-0923 in freely moving rats" INT. J. PHARM. (1992), 88(1-3), 165-70, XP002110532 Selte 165 Selte 167 - Seite 168					
SWART, P. J. ET AL: "The influence of azone on the transdermal penetration of the dopamine D2 agonist N-0923 in freely moving rats" INT. J. PHARM. (1992), 88(1-3), 165-70, XP002110532 Selte 165 Selte 167 - Seite 168					
SWART, P. J. ET AL: "The influence of azone on the transdermal penetration of the dopamine D2 agonist N-0923 in freely moving rats" INT. J. PHARM. (1992), 88(1-3), 165-70, XP002110532 Selte 165 Selte 167 - Seite 168					
X SWART, P. J. ET AL: "The influence of azone on the transdermal penetration of the dopamine D2 agonist N-0923 in freely moving rats" INT. J. PHARM. (1992), 88(1-3), 165-70, XP002110532 Seite 165 Seite 167 - Seite 168 X CHIANG, C. M. ET AL: "A two-phase matrix for the delivery of N-0923, a dopamine agonist" PROC. INT. SYMP. CONTROLLED RELEASE BIOACT. MATER. (1995), 22ND, 710-11, XP002110533 das ganze Dokument -/ **Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen Anneldedatum veröffentlichung, die ein allegemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam enzusehen ist "- Veröffentlichung, die ein allegemeinen Stand der Technik definiert, saher nicht als besonders bedeutsam enzusehen ist "- Veröffentlichung, die ein allegemeinen Stand der Technik definiert, seil altere Dokument, das jedench erst am oder nach dem internationalen Anneldedatum veröffentlicht worden ist und mit der Anneldedatum veröffentlicht worden ist und mit der Anneldedatum veröffentlicht worden ist und mit der Anneldedatum veröffentlichung die ein der ein der auf veröffentlichung, die bearberen de der auf erfindung zugrundeligegenden Frinzips oder der int zugrundeligegenden Veröffentlichung soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (view susgefun). **Veröffentlichung von besonderen Bedeutsen gile bearspruchte Erindun veröffentlichung in der auf ein und eine mündlichen Anneldedatum vier veröffentlichung die veröffentlichung die ein der ein der auf ein Benutzung, eine Ausstellung oder anderen Maßnahmen bezieht vier werden, wenn die Veröffentlichung die veröffentlichung die veröffentlichung der einer Fachneren anderen Veröffentlichung die ver	C. ALS WE	SENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN			
azone on the transdermal penetration of the dopamine D2 agonist N-0923 in freely moving rats" INT. J. PHARM. (1992), 88(1-3), 165-70, XP002110532 Seite 165 Seite 167 - Seite 168 X CHIANG, C. M. ET AL: "A two-phase matrix for the delivery of N-0923, a dopamine agonist" PROC. INT. SYMP. CONTROLLED RELEASE BIOACT. MATER. (1995), 22ND, 710-11, XP002110533 das ganze Dokument -/ **Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen: "A Veröffertlichung, die den aligemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "A Veröffertlichung, die den aligemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "Chieffertlichung, die den aligemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "Silves Werbenen, das lechch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffertlichtung, die der der Veröffertlichung, der veröffertlichung der v	Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angab	e der in Betracht kommen	den Telle	Betr. Anspruch Nr.
the dopamine D2 agonist N-0923 in freely moving rats" INT. J. PHARM. (1992), 88(1-3), 165-70 , XP002110532 Seite 165 Seite 167 - Seite 168 CHIANG, C. M. ET AL: "A two-phase matrix for the delivery of N-0923, a dopamine agonist" PROC. INT. SYMP. CONTROLLED RELEASE BIOACT. MATER. (1995), 22ND, 710-11 , XP002110533 das ganze Dokument Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen 'A' Varöffentlichung, die den aligemeinen Stand der Technik definien, aber nicht als besonders bededusten anzusehen ist "E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "It Voröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätaanspruch zweiteiheit er- scheinen zu lassen, oder durch die des Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie anderen im Racherchenbericht genannten Varöffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O' Varöffentlichung, die vor dem inhemationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätadatum veröffentlichung mit einer oder auf eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P Veröffentlichung, die vor dem inhemationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätadatum veröffentlichung mit einer oder makeren dem beanspruchten Prioritätadatum veröffentlicht worden ist Absendedatum des internationalen Recherchenberichts	X				1-3,5,7
INT. J. PHARM. (1992), 88(1-3), 165-70, XP002110532 Seite 165 Seite 167 - Seite 168 X CHIANG, C. M. ET AL: "A two-phase matrix for the delivery of N-0923, a dopamine agonist." PROC. INT. SYMP. CONTROLLED RELEASE BIOACT. MATER. (1995), 22ND, 710-11, XP002110533 das ganze Dokument -/ Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen: -/ "A Veröffentlichung, die den aligemeinen Stand der Technik definiert, aber incht als besonders bedeutsem anzusehen ist erindlung state in der in der der veröffentlicht worden ist erindlung zugrundeliegenden Frioritätsadatum veröffentlicht worden ist erindlung zugrundeliegenden Frioritätsadsum veröffentlicht worden ist erindlung zugrundeliegenden Frioritätsadsum veröffentlichtung on besonderer Bedautung; die bearspruchte Erfindung zugrundeliegenden Frioritätsadsum veröffentlichung, die vord mich der der veröffentlichung von besonderer Bedautung; die bearspruchte Erfindung zugrundeliegenden Frioritätsadsum veröffentlichung von besonderer Bedautung; die bearspruchte Erfindung von beson		the dopamine D2 agonist N-0923 in	n freely		
Seite 167 - Seite 168 CHIANG, C. M. ET AL: "A two-phase matrix for the delivery of N-0923, a dopamine agonist" PROC. INT. SYMP. CONTROLLED RELEASE BIOACT. MATER. (1995), 22ND, 710-11, XP002110533 das ganze Dokument Basondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen: "A' Veröffentlichung, die den aligemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlichtung, die den aligemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "It Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätanspruch zweifelnat er scheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichung deltum einer anderen heherichnisenten genanten Veröffentlichung belegt werden soll oder aus einem anderen besonderen Grund ersogeben ist (Wei ausgeführlich genanten Veröffentlichung delta und aufgrund dieser Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindum zugundelieser Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindum veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte		INT. J. PHARM. (1992), 88(1-3),	165-70 ,		
for the delivery of N-0923, a dopamine agonist" PROC. INT. SYMP. CONTROLLED RELEASE BIOACT. MATER. (1995), 22ND, 710-11, XP002110533 das ganze Dokument Basondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besondere bedeutsem anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "I. Veröffentlichung, die gesignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichung keigen bein werden im Recherchenbehört) genannten Veröffentlichung werden im Recherchenbehört) genannten Veröffentlichung werden im Recherchenbehört) genannten Veröffentlichung veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, die aus einem mündliche Offenbarung, eine Benutzung, die vor dem infernationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindun stann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden voröffentlichung, die vor dem infernationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindun stann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden voröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindun stann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden voröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindun stann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden voröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindun stann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindun stann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wen die Veröffentlichung					
PROC. INT. SYMP. CONTROLLED RELEASE BIOACT. MATER. (1995), 22ND, 710-11, XP002110533 das ganze Dokument —/— Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen "A' Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E' älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätanspruch zweitelnatt erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Becherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen Besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O' Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P' Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlich worden ist wird und diese Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlich worden ist wie erflenten der veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P' Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist wie werden, wenn die Veröffentlichung in einer oder mehreren anderen Veröffentlichung, die ohen Prioritätsdatum veröffentlich worden ist wie erflenten dem Erflung und dieser Veröffentlichung die einer Fachmann nacheliegend ist veröfentlichung die einer Fachmann anheliegend ist veröfentlichung die einer Fachmann anheliegend ist veröfentlichung die einer Fachmann anheliegend einer der mehreren anderen Veröffentlichung die einer Fachmann anheliegend einer der mehreren anderen Veröffentlichung die einer Fachmann anheliegend einer der mehreren anderen Veröffentlichung die einer Fachmann anheliegend einer der werden veröfentlichung die einer Fachmann anheliegend einer der werden veröfentlichung die eine	X	for the delivery of N-0923, a dop		1-8	
Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen: "A" Veröffentlichung, die den aligemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidient, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden scheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenberlicht genanten Veröffentlichung belegit werden soll oder die aus einem anderen hesonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Banutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen be zieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche		PROC. INT. SYMP. CONTROLLED RELEA BIOACT. MATER. (1995), 22ND, 710-			
Weitere Veröffentlichung sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen "A" Veröffentlichung, die den aligemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichungsdatum einer soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "X" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum "Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindum kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erflnderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden veröffentlichung die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum "V" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindum kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichung dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung (ür einen Fachmann naheliegend ist "%" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie lst Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche		das ganze Dokument			
Weitere Veröffentlichung sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen "A" Veröffentlichung, die den aligemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichungsdatum einer soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "X" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum "Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindum kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erflnderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden veröffentlichung die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum "V" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindum kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichung dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung (ür einen Fachmann naheliegend ist "%" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie lst Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche			-/		
Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen "A" Veröffentlichung, die den aligemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist mendedatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "T" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft er scheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "X" Veröffentlichung vor besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindun veröffentlichung veröffentlichung veröffentlichung veröffentlichung veröffentlichung veröffentlichung vor besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindun veröffentlichung veröff			,		
Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen "A" Veröffentlichung, die den aligemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist mendedatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "T" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft er scheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "X" Veröffentlichung vor besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindun veröffentlichung veröffentlichung veröffentlichung veröffentlichung veröffentlichung veröffentlichung vor besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindun veröffentlichung veröff					
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusenen ist steres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche	enth	ehmen	<u> </u>		
E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche **Efindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist **X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindun van allein aufgrund dieser Veröffentlichung; die beanspruchte Erfindun van die Veröffentlichung mie teiner oder mehreren anderen Veröffentlichung dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *** Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist *** Absendedatum des internationalen Recherchenberichts	"A" Veröffer	ntlichung, die den allgemeinen Stand, der Technik definiert.	oder dem Prioritätsda	itum veröffentlicht	worden ist und mit der
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindun verfilnderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden vur Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindun verfilnderischer Tätigkeit beruhend betrachtet verfilnderis	"E" älteres i	Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen	Erfindung zugrundelie	egenden Prinzips	oder der ihr zugrundeliegenden
anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgelührt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erlindun kann nicht als auf erlinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungs dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahellegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamille ist Absendedatum des internationalen Recherchenberichts	"L" Veröffen	ttlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft er-	kann allein aufgrund i	dieser Veröffentlic	thung nicht als neu oder auf
ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist Datum des Abschlusses der internationalen Recherche Absendedatum des internationalen Recherchenberichts	andere	n im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden	"Y" Veröffentlichung von b	esonderer Bedeu	tung; die beanspruchte Erfindun
eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeidedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche Absendedatum des internationalen Recherches Absendedatum des internationalen Recherches	ausget "O" Veröffer	ührt) ntlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung.	werden, wenn die Ve	röffentlichung mit	einer oder mehreren anderen
Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche Absendedatum des internationalen Recherchenberichts	eine Be "P" Veröffer	enutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht ntlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach	diese Verbindung für	einen Fachmann	naheliegend ist
					
28. Juli 1999 10/08/1999	28	3. Juli 1999	10/08/19	99	
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Bevollmächtigter Bediensteter	Name und P		Bevollmächtigter Bed	lensteter	
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016 Boulois, D		NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.	Roulais	D	

1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

PCT/EP 99/01795

Citoriestrung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN X			CI/EP 99/	31793
WO 94 07468 A (CYGNUS THERAPEUTIC SYSTEMS) 14. April 1994 (1994-04-14) in der Anmeldung erwähnt Seite 9 - Seite 12; Beispiele 1-6 DEN DAAS, IZAAK ET AL: "Transdermal administration of the dopamine agonist N-0437 and seven ester prodrugs: comparison with oral administration in the 6-0HDA turning model" NAUNYN-SCHMIEDEBERG'S ARCH. PHARMACOL. (1990), 342(6), 655-9, XP002110534	.(Fortsetz		···	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·
14. April 1994 (1994-04-14) in der Anmeldung erwähnt Seite 9 - Seite 12; Beispiele 1-6 DEN DAAS, IZAAK ET AL: "Transdermal administration of the dopamine agonist N-0437 and seven ester prodrugs: comparison with oral administration in the 6-0HDA turning model" NAUNYN-SCHMIEDEBERG'S ARCH. PHARMACOL. (1990), 342(6), 655-9, XP002110534	ategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommende	n Teile . B	etr. Anspruch Nr.
administration of the dopamine agonist N-0437 and seven ester prodrugs: comparison with oral administration in the 6-OHDA turning model" NAUNYN-SCHMIEDEBERG'S ARCH. PHARMACOL. (1990), 342(6), 655-9, XP002110534	(14. April 1994 (1994-04-14) in der Anmeldung erwähnt		1-8
		Seite 9 - Seite 12; Beispiele 1-6 DEN DAAS, IZAAK ET AL: "Transdermal administration of the dopamine agonist N-0437 and seven ester prodrugs: comparison with oral administration in the 6-OHDA turning model" NAUNYN-SCHMIEDEBERG'S ARCH. PHARMACOL (1990), 342(6), 655-9, XP002110534		1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

PCT/EP 99/01795

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der	Mitglied(er) der		Datum der
		Veröffentlichung	Patentfamilie		Veröffentlichung
WO 9407468	A	14-04-1994	AU CA CN EP JP US	5321194 A 2145631 A 1089469 A 0662822 A 8504757 T 5840336 A	26-04-1994 14-04-1994 20-07-1994 19-07-1995 21-05-1996 24-11-1998

Formblatt PCT/ISA/210 (Anhang Patentlamilie)(Juli 1992)